Methergin 0,125 mg-Dragees

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Dragee enthält: 0,125 mg Methylergometrinhydrogenmaleat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ein Dragee enthält 40,925 mg Lactose und 30,42 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Überzogene Tablette

Methergin Dragees sind rund, gewölbt und haben eine braune Farbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Methergin wird angewendet bei Erwachsenen bei

– mangelhafter Uterusinvolution, Wochenbettblutungen,
– Uterusblutung nach Abort

Methergin wird nicht während des Stillens empfohlen (s. Abschnitt 4.6.).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis ist 0,125 - 0,25 mg (1 - 2 Dragees), 2 - 3x täglich.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Das Präparat wird mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen Methylergometrin, andere Mutterkornalkaloide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Methergin.
– Schwangerschaft; Eröffnungsperiode und Austreibungsperiode vor dem Durchtritt der Schulter
– Hypertonie
– Spätgestosen (Präeklampsie bzw. Eklampsie)
– arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit
– Sepsis
– Infektionen (z.B. Kindbettfieber)
– schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
– Einleitung der Geburt
  Methergin ist nicht indiziert zur Einleitung der Geburt und zur Unterstützung der Wehentätigkeit bei Wehenschwäche. Es darf erst nach der Geburt, nicht in der Eröffnungsperiode und in der Austreibungsperiode angewendet werden. Bei Mehrlingsgeburten darf Methergin erst nach der Geburt des letzten Kindes verabreicht werden.
– Stillzeit
  Wegen möglicher unerwünschter Wirkungen für den Säugling und einer Verminderung der Stillleistung darf Methergin während der Stillzeit nicht angewendet werden. Frauen dürfen während der Behandlung mit Methergin und mindestens noch 12 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis nicht stillen. In diesem Zeitraum abgeschiedene Milch ist zu entsorgen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Vorsicht ist geboten bei leichten bis mäßigen Nieren- bzw. Leberfunktionsstörungen (schwere Nieren- bzw. Leberfunktionsstörungen sind Gegenanzeigen, siehe Abschnitt 4.3).

Koronare Herzkrankheit

Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung oder mit entsprechenden Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Übergewicht, Diabetes, hohe Cholesterinspiegel) können leichter eine myokardiale Ischämie bzw. in Verbindung mit Methylergometrin-induzierten Gefäßspasmen einen Myokardinfarkt entwickeln, daher darf Methergin bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Medikationsfehler

Es gibt Berichte über eine versehentliche Verabreichung von Methergin an Neugeborene. Bei diesen Fällen von versehentlicher Überdosierung bei Säuglingen wurden Symptome wie Atemdepression, Krampfanfälle, Zyanose und Oligurie berichtet. Es wurde bei Kleinkindern auch eine Enzephalopathie beschrieben, die sich mit Zeichen und Symptomen wie Reizbarkeit, Agitiertheit und Lethargie manifestiert. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen; in schweren Fällen wurden Atemhilfe und eine Kreislaufstabilisierung erforderlich. Bei nicht erfolgter entsprechender Behandlung wurden auch Todesfälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.9).

Methergin Dragees enthalten Lactose und Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, Saccharase-Isomaltase-Mangel, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Methergin Dragees nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mutterkornalkaloide sind bekannte Hemmstoffe von CYP3A.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneistoffe wird aufgrund der Wechselwirkungen nicht empfohlen:

Hemmstoffe von CYP3A

Die gleichzeitige Anwendung von Methergin und potenten CYP3A-Inhibitoren wie Makrolid- Antibiotika (z. B. Troleandomycin, Erythromycin, Clarithromycin), HIV-Protease-Inhibitoren oder Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Delavirdin) oder Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol) sollte vermieden werden, da dies zu einer erhöhten Exposition von Methylergometrin und Toxizität führen kann (Vasospasmen und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe).

Bromocriptin

Die gemeinsame Anwendung von Methylergometrin und Bromocriptin im Wochenbett wird nicht empfohlen, da Methylergometrin die vasokonstriktorische Wirkung anderer Mutterkornalkaloide verstärken kann.

Prostaglandine

Prostaglandine (wie z.B. Sulproston, Dinoproston, Misoprostol) fördern die Kontraktion des Myometriums. Deshalb kann Methergin die uterine Wirkung von Prostaglandinen verstärken, und umgekehrt. Die gleichzeitige Anwendung von Methergin mit diesen Arzneistoffen wird deshalb nicht empfohlen.

Bei folgenden Arzneimitteln sind mögliche Wechselwirkungen zu berücksichtigen:

Weniger potente CYP3A-Inhibitoren

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Methergin und weniger potenten CYP3A-Inhibitoren, da dies zu einer erhöhten Exposition von Methylergometrin führen könnte (z.B. Cimetidin, Delavirdin, Grapefruitsaft, Quinupristin, Dalfopristin).

Vasokonstriktorische Substanzen, Triptane, Sympathomimetika und andere Mutterkornalkaloide

Vorsicht ist geboten, wenn Methergin zusammen mit anderen vasokonstriktorischen Substanzen oder anderen Mutterkornalkaloiden angewendet wird. Methylergometrin kann die vasokonstriktorische / vasopressorische Wirkung anderer Medikamente verstärken, wie z.B. Triptane ($5HT_{1B/1D}$-Rezeptor-Agonisten), Sympathomimetika (auch in Verbindung mit Lokalanästhetika) oder andere Mutterkornalkaloide.

Betablocker

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Methergin und Beta-Blockern. Durch die gleichzeitige Anwendung mit Betablockern kann die vasokonstriktorische Wirkung von Mutterkornalkaloiden verstärkt werden.

Anästhetika

Anästhetika wie Halothan und Methoxyfluran rufen eine Wirkungsabschwächung von Methergin am Uterus hervor.

Induktoren von CYP3A4

Arzneistoffe (wie z.B. Nevirapin und Rifampicin), die starke Induktoren von CYP3A4 sind, können die pharmakologische Wirkung von Methergin abschwächen.

Glycerintrinitrat und andere anti-anginöse Arzneistoffe

Methylergometrin induziert eine Vasokonstriktion und kann deshalb die Wirkung von Glycerintrinitrat und anderen anti-anginösen Arzneistoffen abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft ist Methergin wegen seiner potenten uterotonen Aktivität kontraindiziert.

Stillzeit

Methergin tritt in die Muttermilch über.

Wegen möglicher unerwünschter Wirkungen für den Säugling und einer Verminderung der Stillleistung darf Methergin während der Stillzeit nicht angewendet werden. Eines oder mehrere der folgenden Symptome, die nach Absetzen der Medikation reversibel waren, wurden beobachtet: Hypertonie, Bradykardie oder Tachykardie, Erbrechen, Durchfall, Unruhe und klonische Krämpfe.

Frauen dürfen während der Behandlung mit Methergin und mindestens noch 12 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis nicht stillen. In diesem Zeitraum abgeschiedene Milch ist zu entsorgen (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da zentralnervöse Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und zerebrale Krampfanfälle nach der Anwendung von Methergin möglich sind, ist insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung weiterer zentral wirksamer Pharmaka oder von Alkohol die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zur Bedienung von Maschinen eingeschränkt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen (MedDRA) aufgeführt. Die Klassifizierung der Häufigkeit erfolgt nach folgenden Kategorien:

Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gereiht.
Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: anaphylaktischen Reaktionen (Dyspnoe, Hypotonie, Kollaps, Schock)
Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel, zerebrale Krämpfe
Sehr selten: Halluzinationen Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Sehr selten: Tinnitus
Herzerkrankungen
Gelegentlich: Brustschmerzen
Selten: Bradykardie, Tachykardie, Palpitationen
Sehr selten: Myokardinfarkt, koronare Arteriospasmen Gefaeßerkrankungen
Häufig: Hypertonie
Gelegentlich: Hypotonie
Selten: Vasokonstriktion, Vasospasmen, arterielle Spasmen
Sehr selten: Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Sehr selten: verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Erbrechen, Übelkeit
Sehr selten Diarrhoe
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig Hautexantheme
Gelegentlich: Schwitzen
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Sehr selten: Muskelspasmen
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen
Häufig: Abdominalschmerzen (hervorgerufen durch Uteruskontraktionen)
Nebenwirkungen aus Spontanberichten nach der Markteinführung und Literaturberichten Erkrankungen des Nervensystems
Cerebrovaskuläre Vorfälle, Parästhesien
Herzerkrankungen
Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardien, Angina pectoris, AV-Block
Bei unsachgemäßer Anwendung und gleichzeitig vorliegender individueller Überempfindlichkeit ist das Auftreten von Taubheitsgefühl in Fingern und Zehen, Kältegefühl in Händen und Füßen sowie Muskelschmerzen in Armen und Beinen möglich. Methergin tritt in die Muttermilch über. Bei gestillten Säuglingen, deren Mütter über mehrere Tage mit Methergin behandelt wurden, werden daher in vereinzelten Fällen erhöhter Blutdruck, Pulsbeschleunigung oder -verlangsamung, Erbrechen, Durchfall, Unruhe und Krämpfe beobachtet. Auch wurde in Einzelfällen über passagere zerebrale Arteriospasmen und eine akute hypertensive Enzephalopathie der Kinder berichtet.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5,
1200 Wien,
Österreich,
Fax: +43 (0) 50 555 36207,
Website: http/www.basg.gv.at anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung
Akute Gastritis, Übelkeit, Erbrechen, Angstgefühl, Kalte, blasse Haut, Vertigo, Tachykardie mit schlecht tastbarem Puls, Hypertonie oder Hypotonie; u. U. Tinnitus und Parästhesien.
Falls Erbrechen unterbleibt, bei Aufnahme sehr großer Dosen evtl. Anurie, zerebrale Krampfanfälle, Koma, Tod durch Atem- und Herzlähmung. Eine Überdosierung kann sich auch in sehr schmerzhaften uterinen Langzeitkontraktionen äußern.
Behandlung:
Elimination der Substanz durch Gabe von Aktivkohle.
Symptomatische Behandlung unter strengem Monitoring des kardiovaskulären- und respiratorischen Systems.
Falls Sedierung erforderlich ist, können Benzodiazepine verabreicht werden.
Im Fall von schweren Gefäßspasmen empfiehlt sich die Gabe von Vasodilatatoren, z.B. Nitroprussid, Phento-

lamin oder Dihydralazin.. Bei koronarer Konstriktion wird zu einer geeigneten antianginösen Therapie (z.B. Nitrate) geraten.

Medikationsfehler

Es gibt Berichte über eine versehentliche Verabreichung von Methergin an Neugeborene. Bei diesen Fällen von versehentlicher Überdosierung bei Säuglingen wurden Symptome wie Atemdepression, Krampfanfällen, Zyanose und Oligurie berichtet. Es wurde bei Kleinkindern auch eine Enzephalopathie beschrieben, die sich mit Zeichen und Symptomen wie Reizbarkeit, Agitiertheit und Lethargie manifestiert. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen; in schweren Fällen wurden Atemhilfe und eine Kreislaufstabilisierung erforderlich. Bei nicht erfolgter entsprechender Behandlung wurden auch Todesfälle gemeldet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mutterkorn-Alkaloide ,
ATC Code: G02A B01

Methylergometrin, ein halbsynthetisches Derivat des natürlich vorkommenden Alkaloids Ergometrin, ist ein hochaktives und spezifisches Uterotonikum. Es wirkt direkt auf die glatte Uterusmuskulatur und erhöht den Basaltonus, die Frequenz und die Amplitude rhythmischer Kontraktionen. Der starke und selektive oxytocische Effekt von Methylergometrin ist auf seine partielle agonistische und antagonistische Wirkung auf serotonerge, dopaminerge und α-adrenerge Rezeptoren zurückzuführen. Trotzdem können vasokonstriktorische Komplikationen nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8.).

Die Wirkung von Methergin tritt 5 - 10 Minuten nach oraler Gabe ein und hält 4 - 6 Stunden an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Studien an nüchternen, gesunden, weiblichen Freiwilligen zeigten eine ziemlich rasche Absorption (t_{max} nach 1,12 $\pm$ 0,82 Stunden) von 0,2 mg Methergin Tabletten mit einem durchschnittlichen Peak der Plasmakonzentration (C_{max}) von 3243 $\pm$ 1308 pg/ml. Die Bioverfügbarkeit des Dragees war äquivalent zu der oral verabreichten i.m. Lösung und proportional den Dosen von 0,1; 0,2 und 0,4 mg. Postpartum konnte bei Frauen während einer kontinuierlichen Behandlung mit Methergin Dragees eine verzögerte gastrointestinale Resorption (t_{max} ca. 3 Stunden) beobachtet werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 56.1 $\pm$ 17.0 Liter. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz die Blut - Gehirnschranke überschreitet.

Biotransformation/Metabolismus

Methylergometrin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Der metabolische Weg wurde am Menschen nicht untersucht. In - vitro Studien mit Lysergsäurediäthylamidderivaten an der Rattenleber zeigten eine N-Demethylierung und eine Hydroxilierung des Phenolringes.

Elimination

Bei gesunden Frauen beträgt die Plasma Clearance 14,4 $\pm$ 4,5 l/h und die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit 3,39 $\pm$ 1,31 Stunden.

Studien an Männern zeigten, dass lediglich ca. 3% einer oralen Dosis im Urin ausgeschieden werden. Zum größten Teil erfolgt die Ausscheidung mit der Galle in die Fäzes. Während einer Dauerbehandlung wird die Substanz auch in die Muttermilch ausgeschüttet. Das Milch:Plasma-Verhältnis beträgt ca. 0,3.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine Studienergebnisse über subakute/ chronische Toxizität, Reproduktionstoxizität bzw. das mutagene und karzinogene Potenzial vor.

Für das strukturell verwandte Ergotamintartrat ergaben In-vitro- und In-vivo-Tests zur genetischen Toxizität bisher keine für die klinische Anwendung relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maleinsäure,
Stearinsäure,
Gelatine,
Talk,
Maisstärke,
Lactose (40,925 mg),
Eisenoxid rot (E 172),
hochdisperses Siliciumdioxid,
Gummi arabicum,
Saccharose, Cetylpalmitat

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit
36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25°C lagern.
Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Alu/PVC/PVDC Blister zu 20, 30 und 500 Stück
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Novartis Pharma GmbH, Wien

8. Zulassungsnummer
6.774

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
05.02.1957

10. Stand der Information
März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.